

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON
TANDERIL
AUF DEN ALKOHOLSTOFFWECHSEL

von

ANNEMARIE WEGMANN

geb. Russ

Mannx 1965



UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON
T A N D E R I L
AUF DEN ALKOHOLSTOFFWECHSEL

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg - Universität zu Mainz

vorgelegt von

ANNEMARIE WEGMANN

geb. Russ

aus Hofheim/a. Ts.

MAINZ 1965

Dekan: Prof.Dr. G.W. Korting
Referent: Priv.Do. Dr. Wagner
Korreferent: Prof.Dr.Dr. Wagner
Tag der mündl.Prüfung: 25. Juni 1965

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

INHALT VERZEICHNIS

1911

I. Bedeutung des Gedächtnisses in der Seele 1

II. Bedeutung des Gedächtnisses in der Seele

1. Gedächtnis, Denken und Willen 2

2. Gedächtnis 3

3. Gedächtnis und Willen 4

III. Die Gedächtnis-Veränderungen der Seele

1. Gedächtnis 5

IV. Die Gedächtnis-Veränderungen der Seele nach der Zeit

1. Gedächtnis 6

2. Gedächtnis 7

3. Gedächtnis 8

V. Die Gedächtnis-Veränderungen der Seele nach der Art

VI. Die Gedächtnis-Veränderungen der Seele nach der Richtung

1. Gedächtnis 9

2. Gedächtnis 10

3. Gedächtnis 11

4. Gedächtnis 12

VII. Die Gedächtnis-Veränderungen der Seele nach der Zeit

VIII. Die Gedächtnis-Veränderungen der Seele nach der Art

IX. Die Gedächtnis-Veränderungen der Seele nach der Richtung

X. Die Gedächtnis-Veränderungen der Seele nach der Zeit

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Bedeutung des Straßenverkehrs in der Medizin	1
II. Beeinflussung der Fahrtüchtigkeit durch:	
a. Genußmittel, besonders Alkohol	2
b. Pharmaka	2
c. Pharmaka und Alkohol	3
III. Physiologisch-chemische Grundlagen der Antabus-Alkohol-Reaktion	4
IV. Antabus-Alkohol ähnliche Reaktionen nach Einnahme verschiedener Medikamente und nachfolgender Alkoholgabe	8
a. Klinische Untersuchungen	8
b. Experimentelle Arbeiten	9
V. Eigene Fragestellung	10
VI. Untersuchungen über die Wirkung von TANDERIL auf den Alkoholstoffwechsel	12
a. Methode	12
b. Medikament und Dosierung	14
c. Versuchsanordnung	14
VII. Ergebnisse	15
VIII. Diskussion	18
IX. Zusammenfassung	19
X. Literaturverzeichnis	21

I. BEDEUTUNG DES STRASSENVERKEHRS IN DER MEDIZIN

In der Bundesrepublik nimmt der Kraftfahrzeugbestand von Jahr zu Jahr zu. Gleichzeitig steigt erschreckend die Zahl der Verkehrsunfälle. Im Jahre 1960 betrug die Zunahme der Unfälle mit nur Sachschaden gegenüber 1959 24,5%. Der Kraftfahrzeugbestand hatte aber in demselben Zeitraum nur eine Zunahme um 10,5% erfahren. Die Unfallkurve läuft demnach derjenigen, welche den Kraftfahrzeugbestand registriert, davon. Weiter zeigt die Statistik, daß nur 10% der Unfälle durch technische Mängel zustande kommen, der überwiegende Prozentsatz auf menschliches Versagen und andere Ursachen zurückzuführen ist.

Etwas optimistischere Daten nennt die Statistik für die Jahre 1961/62. Laut Angaben des Presse- und Informationsdienstes der Bundesrepublik stieg die Zahl der Unfälle zwar in dieser Zeit um 4,1%. Diese Steigerung war jedoch um 1,2% geringer als die Zunahme des Kraftfahrzeugbestandes (Presse- und Informationsamt der BRD).

Die günstigere Entwicklung ist gewiß ein Erfolg all der Stellen, die in gemeinsamer Arbeit versuchen, die Sicherheit des Bürgers im Straßenverkehr zu erhöhen. Allein durch konsequente Zusammenarbeit zwischen den für den Verkehr zuständigen Ämtern, Ministerien und medizinischen Gremien können die Anstrengungen, das zunehmende Verkehrschaos zu beheben, zum Ziele führen.

Für den Verkehrsteilnehmer erwächst hierbei die wichtige Aufgabe, im Bereich seiner Möglichkeiten, Vorkehrungen zur Verhütung der Unfälle zu treffen. Ein wichtiges Ziel seiner Bemühungen muß es sein, Menschen aus dem Kraftfahrzeugverkehr auszuschalten, die seinen Anforderungen psychisch und physisch nicht gewachsen sind. Ein Weg zu diesem Ziel ist die Begutachtung. Hierzu sind vor allem jene Fälle geeignet, bei denen eine kontinuierliche oder schubweise Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erwarten ist (Schwarz, F., M. Mikorey, H. Goebbel). Mit dieser Begutachtung sind jedoch die Fahrer nicht erfaßt, deren Konzentrationsfähigkeit durch die Einnahme von Genußmitteln und Pharmaka zeitweise gestört ist.

II. BEEINFLUSSUNG DER FAHRTÜCHTIGKEIT DURCH:

a. Alkohol

Unter den Genußmitteln spielt der Alkohol die bedeutendste Rolle. Eine umfassende Besprechung der Alkoholwirkung hieße Probleme von großer, sozialer, soziologischer, gerichtsmedizinischer und allgemein biologischer Bedeutung aufzeigen und würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Allein der Prozentsatz an Unfällen, verursacht durch alkoholisierte Kraftfahrer, zeigt schlagartig die Bedeutung des Alkoholgenußes im Straßenverkehr.

Unter dem Einfluß von Alkohol werden die Selbstwertgefühle und die Selbstkritik herabgesetzt. Selbstbeherrschung, Konzentrations- und Reaktionsvermögen werden gelähmt, während alteingefahrene Reflexmechanismen und Primitivreaktionen aufgedeckt werden. Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen beeinträchtigen als Zeichen physiologischer Dysregulationen weiterhin das Leistungsvermögen. Durch die Verlangsamung geistiger und motorischer Reaktionsabläufe kommt es bei einem Verkehrsunfall u. a. zur Verlängerung der Schrecksekunde (Möller, K.O.; Eichholz, Fr.).

b. Pharmaka

Im Gegensatz zur Alkoholeinwirkung ist der Einfluß vieler Pharmaka auf die Fahrtüchtigkeit weitgehend unbekannt. Diese werden einerseits vor ambulanten chirurgischen Eingriffen, andererseits in oft erheblichem Ausmaß in der Praxis verordnet und sind außerdem durch mangelhafte Rezeptpflicht unkontrollierbar dem Käufer zugänglich.

Durch Untersuchungen an Verkehrsteilnehmern hat H. J. Wagner Art und Einfluß der Arzneimittel zusammengestellt, die von Kraftfahrern am häufigsten eingenommen werden. An erster Stelle sind Analgetika und Sedativa zu nennen. In der Aufführung nach absteigender Häufigkeit folgen Pharmaka mit Einfluß auf Magen-, Darm- und Kreislauffunktion, Spasmolytika, Antibiotika und Mittel gegen Fettsucht. Viele Substanzen aus den oben genannten Medikamentengruppen sind durch Werbung in Presse, Rundfunk und Fernsehen einem großen Laienpublikum zugänglich. Über die Nebenwirkungen wird der Verbraucher überhaupt nicht oder nur vage aufgeklärt. Wie sehr die Fahrtüchtigkeit durch unerwünschte Wirkung, wie zu starke Sedierung, starkes Absinken des Blutdruckes, Schwindel und Kollapszustände, sowie Akkommodationsstörungen beeinträchtigt werden kann, ist dem Verkehrsteilnehmer meistens völlig unbekannt.

c. Pharmaka und Alkohol

Unübersehbare Gefahren können verständlicherweise dann auftreten, wenn bei zusätzlichem Alkoholgenuß Medikamente eingenommen werden, die eine dem Alkohol gleichgerichtete Wirkung haben. Die erste Mitteilung machte K.O. Möller, der 1953 sah, daß bei alkoholisierten Personen, die wegen psychomotorischer Unruhe Morphin oder Barbitursäurepräparate erhielten, schwere akute toxische Erscheinungen, ja sogar Todesfälle auftraten. Es kommt immer wieder vor, daß in Unkenntnis des hier vorliegenden synergistischen Effektes einem alkoholisierten Unfallverletzten bei starken Schmerz- und Unruhezuständen Barbiturate oder morphinähnliche Medikamente verabreicht werden, die derartige Folgen haben können (Fisher, R.S., Walker, J.T., Plummer, C.W.).

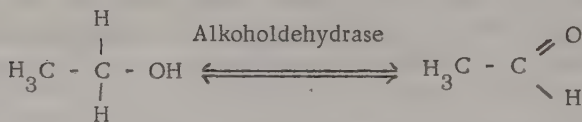
Die Wirkungsverstärkung von Alkohol und Barbituraten bzw. Alkohol und Morphin beruht auf der gleichgerichteten Einwirkung beider Substanzen auf bestimmte cerebrale Regulationszentren.

Für Chlorpromazin ist dasselbe experimentell und klinisch bewiesen (Sadove, M.S., zitiert nach K.O. Möller). Ebenso weisen eine Reihe von Autoren auf eine verstärkende Wirkung für die Kombination von Alkohol und Derivaten der Benzodiazepinreihe (z.B. Valium) hin. (Dobkin, A.B., Frommel, E. et al., Funke, W., Ditt).

Eine Wirkungsverstärkung des genossenen Alkohols kann aber auch dann eintreten, wenn Arzneimittel eingenommen werden, die im Organismus in den Alkoholstoffwechsel blockierend eintreten. Durch dabei vermehrt anfallende toxische Stoffwechselprodukte kommt es teilweise zu ausgesprochen abnormen Reaktionen. Das klinische Bild gleicht dabei auffallend dem, wie wir es von der Antabus-Alkoholreaktion kennen. Daher schloß man auf einen gemeinsamen Angriffspunkt im Organismus.

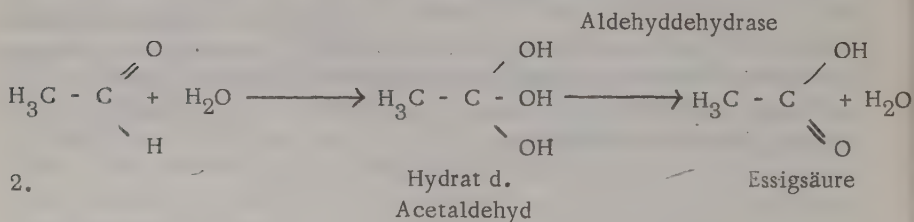
III. PHYSIOLOGISCH-CHEMISCHE GRUNDLAGEN DER ANTABUS-ALKOHOLREAKTION

Zum Verständnis der Antabus-Alkoholreaktion erscheint es wichtig, sich den physiologisch-chemischen Abbau des Alkohols zu vergegenwärtigen. Nach rascher Resorption aus dem Magen-Darmkanal verteilt sich der Alkohol gleichmäßig im Organismus (Möller, K.O.). Während nur geringe Mengen (nach Eichholz, F. 2-3%) mit der Atemluft und durch die Niere ausgeschieden werden, erfolgt die Elimination vorwiegend durch Verbrennung. Der Alkohol wird in der Leber stufenweise abgebaut, wobei die Oxydationsgeschwindigkeit von der Blutalkoholkonzentration weitgehend unabhängig ist (Lang, K.). Zuerst erfolgt als umkehrbare Reaktion die Dehydrierung des Alkohols zu Acetaldehyd durch die Alkoholdehydrogenase (Lang, K., Stuhlfauth, K.). Als zweite Stufe folgt die Dehydrierung des Acetaldehyds zu Essigsäure, was fast ausschließlich in der Leber vor sich geht. Die entstandene Essigsäure wird dann im allgemeinen Stoffwechsel verbraucht. Die Oxydation des Acetaldehyds zu Essigsäure erfolgt unter der Wirkung der Acetaldehyddehydrogenase. Diese Fermentreaktion verläuft nur in einer Richtung (Racker, E.).



1. Äthylalkohol

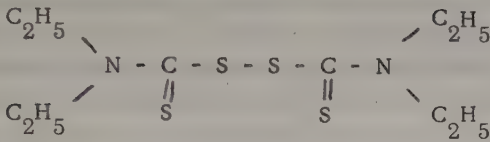
Acetaldehyd



Aldehyde werden außer durch die Aldehyddehydrogenase auch durch die Xanthinoxidase der Leber oxydiert (Arnold, W.).

Alkoholdehydrogenase und Aldehyddehydrogenase tragen als Diphosphorpyridinproteide Cozymase (DPN) als Coferment, während Xanthinoxidase zu den gelben Fermenten gehört, also Isoalloxazin - adenin - nukleotid als Wirkgruppe enthält (Lang, K.).

Antabus, Tetraäthylthiuramidsulfid,



ist schon seit 1891 als Akzelerator für die Gummivulkanisierung im Handel. Als Pharmakon gebrauchte man es während des 2. Weltkrieges in Schweden gegen Skabies (Möller, K.O., 41).

Hald, J., E. Jakobsen und V. Larsen (23) untersuchten die Wirkung von Antabus auf Darmparasiten. In den von ihnen dabei vorgenommenen Selbstversuchen machten sie die interessante Feststellung, daß geringe Mengen von Alkohol, die sie danach einnahmen, sehr unbehagliche Symptome hervorriefen. Die erste Mitteilung über die Alkohol-Antabusreaktion erfolgte aber erst 1948 (Hald, J., E. Jakobsen und V. Larsen, 23).

Antabus selbst hat eine geringe Toxizität. Nach Möller (41) beträgt die LD₅₀ für die üblichen Versuchstiere 2-3 g/kg per os. Dagegen lösen schon sehr geringe Mengen (20-50 mg/kg) bei nachfolgender Alkoholzufuhr toxische Reaktionen aus (Hofacker, U.). Therapeutische Dosen von Antabus allein können vorübergehend auch beim Nichtalkoholisierten zu Nebenerscheinungen führen, von denen Müdigkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Impotenz am häufigsten zu beobachten sind (Möller, K.O.). Ganz selten, meist nach zu hoher Dosierung von Antabus, treten akute, aber kurz anhaltende Psychosen auf (Neumann, H.).

Vom Intestinaltrakt wird Antabus langsam resorbiert. Der Effekt tritt 3 Stunden nach Einnahme des Mittels auf und hat nach 6 - 12 Stunden seinen Höhepunkt erreicht (Hald, J., E. Jakobsen, V. Larsen, 23). Die Elimination erfolgt ebenfalls sehr langsam, was man daran sieht, daß die Dauer des Effektes von Antabus auf Alkohol noch einige Tage nach der Alkoholgabe anhält (Hald, J., E. Jakobsen, V. Larsen, 25).

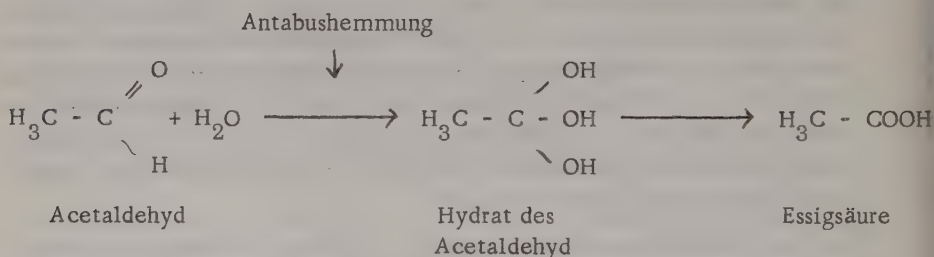
Bei den mit Antabus behandelten Personen treten nach geringen Mengen Alkohol (5 - 10 g) sehr charakteristische Symptome auf, die wie folgt beschrieben werden:

"5-10 Minuten nach Alkoholaufnahme tritt ein Wärmegefühl im Gesicht auf mit Vasodilatation der Gesichtshaut. Das ganze Gesicht wird glühend rot, oftmals mit Tendenz zur zyanotischen Verfärbung. Durch die Vasodilatation kommt es zur Erhöhung der Hauttemperatur des betreffenden Gebietes. Im

Laufe von 20 - 30 Minuten tritt eine Pulsbeschleunigung bis zu 140/min. Schläge auf. Der Blutdruck kann unverändert bleiben, gewöhnlich sinkt er aber ab. Die Atmung wird beschleunigt und vertieft, die bronchien werden erweitert und die Lungenventilation beträchtlich erhöht. Die Konzentration von CO_2 in der Ausatemungsluft sinkt ab. Im Blut kommt es zu einer Alkalose..." (E. Jakobsen).

Als subjektive Symptome werden pulsierende Kopfschmerzen, Hitzegefühl und Herzklopfen genannt. Bei höheren Dosen Alkohol stellt sich Nausea sowie Erbrechen ein.

Der Erstbeschreibung folgten zahlreiche klinische und experimentelle Untersuchungen. Eine genauere pharmakologische Analyse der Alkohol-Antabusreaktion brachte die Mehrzahl der Autoren zu der Ansicht, daß Antabus den Alkoholabbau auf der Stufe der Acetaldehydoxydation blockiert (Lang, K.; Asmussen, E., J. Hald und V. Larsen 2; V. Larsen 35; Hald, J. und E. Jakobsen 24). Die auf diese Weise entstehende hohe Acetaldehydkonzentration ist demnach für die beschriebenen Symptome verantwortlich zu machen.



Asmussen, E., Hald, J. und V. Larsen (2) haben Acetaldehyd infundiert und fanden ebenfalls eine Erhöhung der Pulsfrequenz, verstärkte Atemtätigkeit und Absinken des CO_2 -Gehaltes in der Alveolarluft. Die Symptome traten auf bei einer Acetaldehydkonzentration im Blut von 0,2 - 0,7 mg%. Das sind Konzentrationen, wie man sie ebenfalls bei der Antabus-Alkoholreaktion findet. Ferner waren die subjektiven unangenehmen Symptome nach Acetaldehydinfusionen bei allen Versuchspersonen die gleichen wie nach Alkohol und Antabus.

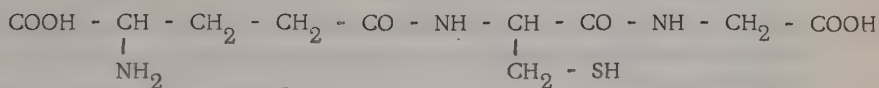
Hunde, denen man 8-9 mg/kg Acetaldehyd intravenös verabreichte, zeigten eine stimulierte Atmung, Pulsfrequenzerhöhung und Anstieg der systolischen Blutdruckwerte (Handowsky, H.).

Nach neueren Untersuchungen spielen bei der Antabus-Alkoholreaktion aber außer Acetaldehyd noch andere intermediäre Stoffwechselprodukte eine Rolle (H. J. Wagner, 57). Bei mit Antabus gefütterten Ratten konnten nach Verabreichung von Alkohol Brenztraubensäurewerte im Blut nachgewiesen werden, die dem 3-4-Fachen der Norm entsprachen. Ein Teil der Symptome wäre danach auf die hohe Blutkonzentration dieses wichtigen Stoffwechselproduktes zurückzuführen (Wagner, H. J., 57, 58).

Für H. J. Wagner stellt die Antabus-Alkoholreaktion einen komplexen Eingriff in den Ablauf des intermediären Stoffwechsels dar, bei dem eine Reihe von Fermenten in ihrer Aktivität gehemmt werden.

Für einige Fermente ist die Inaktivierung durch Antabus nachgewiesen. Zu ihnen gehört einmal die Xanthinoxidase der Leber. Das Ferment wird sowohl bezüglich seiner Aldehydoxydation als auch seiner Xanthinoxidation durch Disulfiram gehemmt (Richert, D. A., R. Vanderlinde, W. W. Westerfeld). Ferner wissen wir, daß Antabus die Aldehydoxydase hemmt. Damit findet der erhöhte Acetaldehydspiegel seine Erklärung. Die Inaktivierung dieses Fermentes kann durch Sh-Glutathion aufgehoben werden (Lang, K.).

Glutathion



Analog hierzu fand man bei In-vitro-Versuchen an Rattenleber, daß Antabus, in welchem die S-S-Gruppe zu einer Sulfhydrylgruppe reduziert ist, keine Wirkung auf die Fermentaktivität hat (Kjeldgaard, N. O.). Für die hemmende Wirkung ist danach die S-S-Bindung verantwortlich.

Es ist heute der Nachweis erbracht, daß Antabus die Cozymase von den Stellen des Apofermentes verdrängt, an denen sie gebunden wird (Graham, D., Wallenfels, K. u. Mitarb.). Aldehyddehydrase hat zu Antabus eine 350-mal größere Affinität als zu Acetaldehyd (Lang, K.).

Eine Inaktivierung der Pyruvatdecarboxylase durch Antabus, die den hohen Brenztraubensäurespiegel erklären würde, ist noch nicht nachgewiesen. Ein Angriffspunkt an den S-H tragenden Cofermenten (Aneurinpyrophosphat und Alpha-Liponsäure) wäre denkbar.

IV. ANTABUS-ALKOHOL ÄHNLICHE REAKTIONEN NACH EINNAHME VERSCHIEDENER MEDIKAMENTE UND NACHFOLGENDER ALKOHOLGABE

a. Klinische Untersuchungen

Bevor Antabus als pharmakologisches Mittel gegen chronischen Alkoholabusus gebraucht wurde, war lange vorher bekannt, daß bestimmte Gifte und Arzneimittel die Alkoholverträglichkeit erheblich beeinflussen. Die weitgehende Übereinstimmung des klinischen Bildes mit der Antabuswirkung berechtigt, diese als Antabus-Alkohol ähnliche Reaktion zu bezeichnen.

Bei der sogenannten Kalkstickstoffkrankheit, das erstemal von Koelsch, F. 1914 beschrieben, verursachen geringe Mengen Alkohol nach vorausgegangener Einwirkung von Kalkstickstoff ein ganz charakteristisches Syndrom mit flushartiger Rötung des Kopfes, des Halses und der oberen Thoraxhälfte. Gleichzeitig treten Tachycardie, Tachypnoe und Blutdrucksenkung auf (Sperling, R.)

Ähnliche Wirkungen sind für die Kombination von Alkohol mit Anilin, Arsen, Blei, Schwefelkohlenstoff und Quecksilber bekannt (Eichholz, Fr.).

Das Wurmmittel Tetrachlorkohlenstoff, die Antibiotika Rastinon und Artosin sollen ebenfalls Antabuswirkung haben (Buttner, H.). Gleichzeitig konnte man in der Ausatemungsluft eine charakteristische Erhöhung des Acetaldehydspiegels feststellen.

Die größte Bedeutung in diesem Zusammenhang haben die Pyrazolonderivate. Bereits 1938 wurden bei Versuchspersonen Antabus-Alkohol ähnliche Symptome nach Gaben von 0,3 g Pyramidon und geringen Mengen von Alkohol beschrieben (Notz-Schwarz, J.). Auch wird über eine Zunahme euphorischer Zustände nach Pyramidon und Alkoholgaben berichtet (Peter, H.). Für eine Reihe von pyrazolonhaltigen Mischanalgetika liegen weiterhin klinische Untersuchungen vor. So traten bei Männern, denen gleichzeitig Gardan und Alkohol verabreicht wurden, starke Müdigkeit, Teilnahmslosigkeit, Brechreiz und schließlich tiefer Schlaf auf (Walter, U.). E. Läubli untersuchte 1954 die Wirkung von Saridon und Irgapyrin bei alkoholisierten Menschen. Bei seinen Versuchen beschreibt er einen Symptomenkomplex, der dem der Antabus-Alkoholreaktion gleicht. In der Ausatemungsluft war der Acetaldehydgehalt nach Verabreichung von Irgapyrin und Alkohol fast verdoppelt. Aus der Identität der Symptome schließt er auf eine Antabus ähnliche Wirkung.

b. Experimentelle Arbeiten

Bei den klinischen Untersuchungen über Antabus ähnlich wirkende Medikamente machte man, wie oben erwähnt, den erhöhten Acetaldehydspiegel im Blut und in der Ausatemluft für die Symptome verantwortlich.

Tierexperimentell wurde ebenfalls die Beeinflussung des intermediären Stoffwechsels durch verschiedene Medikamente und gleichzeitige Alkoholapplikation untersucht (Wagner, H. J., 57). Ratten wurden mit Butazolidin, Irgapyrin, Luminal, Rimifon und Phenacetin gefüttert und erhielten kurz vor der Blutentnahme Alkohol. Außer bei den mit Rimifon behandelten Tieren konnte bei den übrigen ein gegenüber der Norm erhöhter Acetaldehydspiegel nachgewiesen werden.

Es folgten Untersuchungen mit den gleichen Medikamenten, jedoch modifizierter Versuchsanordnung. Man fand, daß nicht nur der Acetaldehyd-, sondern auch der Brenztraubensäurespiegel erhöht waren (Wagner, H. J., 57).

Diese Ergebnisse stimmen mit denen beim Menschen überein, so daß man berechtigt ist, auch im übrigen eine parallele Wirkung im Tierexperiment anzunehmen.

Nach H. J. Wagner greifen demnach bestimmte Arzneimittel, vor allem die Pyrazolonderivate, durch Fermenthemmung entscheidend in den Intermediärstoffwechsel ein. Durch die Blockierung der Aldehydoxydase und der Dekarboxylase sistiert die Oxydation des Acetaldehyd und die oxydative Dekarboxylierung der Brenztraubensäure. Die im vermehrten Maße anfallenden Zwischenprodukte - Acetaldehyd und Brenztraubensäure - führen zu den Symptomen, wie wir sie von der Antabus-Alkoholreaktion her kennen. Dieselbe Wirkung auf die Alkoholoxydation wurde im Tierexperiment für pyrazolonhaltige Mischanalgetika nachgewiesen (Hofacker, U.).

Bässler, K. H. und Lang, K. (4) stellten bei In-vitro-Versuchen an Rattenleberhomogenaten fest, daß durch Butazolidin die oxydative Dekarboxylierung von Brenztraubensäure und alpha-Ketoglutar Säure gehemmt wird. Beide Autoren vermuten, daß Butazolidin an den Cofaktoren der Pyruvat- und der alpha-Ketoglutaroxydase angreift. Cokarboxylase scheidet als Angriffspunkt aus, da Zugabe von Cokarboxylase die Hemmung nicht aufhebt. Die Versuchsergebnisse von Pulver, R. und Exter, B. et al. decken sich im wesentlichen mit den Angaben von Bässler, K. H. und Lang, K.

Wieder andere Autoren kommen auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse zu dem Schluß, daß die Pyrazolone die Phosphorylierung von Vitamin B₁, das allein die Hemmung nicht aufheben kann, zu Cokarboxylase hemmt (Hiller, J. und E. Strauß).

Nach den Untersuchungen von K. Wallenfels und H. Sund ist Butazolidin ein Hemmstoff für DPN-abhängige Zinkenzyme, zu welchen die Alkoholdehydrogenase und die Glutaminsäuredehydrogenase gehören. Alle Medikamente, die in ihrem sterischen Bau genügend Ähnlichkeit mit dem Adenin besitzen und mit Zink komplexe Verbindungen eingehen können, sollen demnach Fermenthemmer sein.

Während Antabus mit den freien SH-Gruppen der DPN-abhängigen Enzyme reagiert, beruht die Hemmwirkung der Adenin-ähnlichen Substanzen auf einer Reaktion mit dem Metall des Fermentes. Beide Male werden dieselben Enzyme blockiert; beide Vorgänge führen zur Anreicherung der selben Stoffwechselzwischenprodukte.

Aus dem Gesagten folgt, daß beim alkoholisierten Menschen Pharmaka der Pyrazolonreihe eine Antabus ähnliche Wirkung haben.

V. EIGENE FRAGESTELLUNG

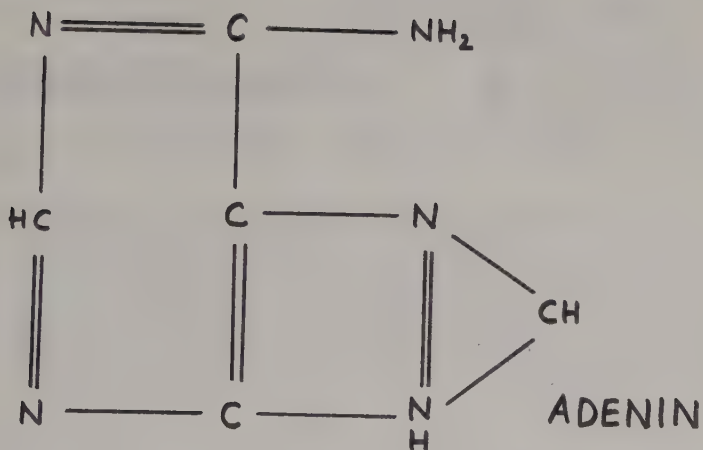
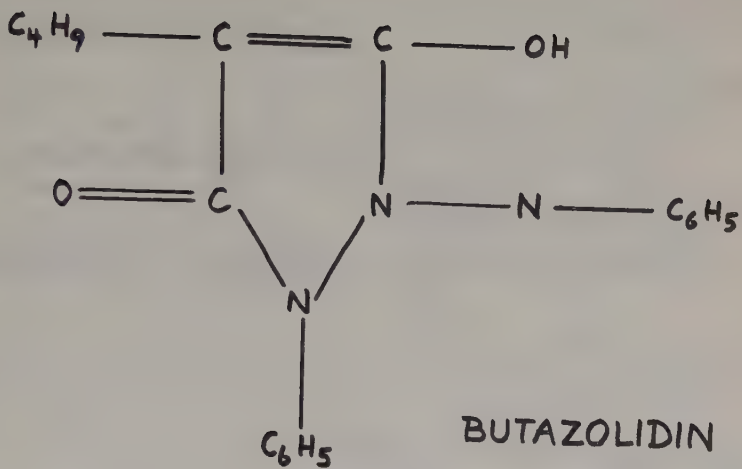
In der Frage einer Beeinflussung des hier zu untersuchenden Medikamentes ist es nötig, auf die Ausgangssubstanz, ihren Einfluß und Abbau im intermediären Stoffwechsel kurz einzugehen:

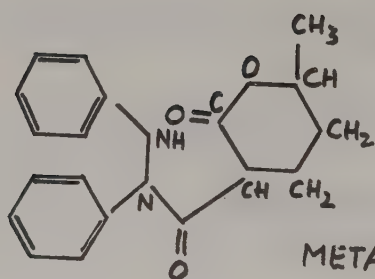
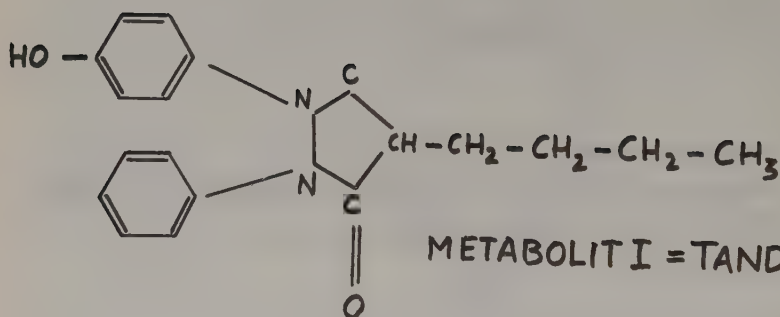
Butazolidin, 1949 zunächst als Lösungsvermittler von Pyramidon verwandt, bekam bald selbständige pharmakologische Bedeutung. Eine zusammenfassende Darstellung der klinischen und pharmakologischen Wirkungen findet sich bei Rechenberg, H.K.v.

Zwei Stoffwechselprodukte lassen sich im menschlichen Harn in reiner Form isolieren (Burns, J.J., Brodie, B.B. et al.). Metabolit I = Tanderil; Metabolit II = G 28231 (Strukturformeln auf der Rückseite der nebenstehenden Tafel).

Metabolit I enthält eine Phenolgruppe in der para-Stellung des Benzolringes, Metabolit II im Butylseitenzweig eine Alkoholgruppe. Metabolit II - G 28231 - hat klinisch keine Bedeutung. Dagegen wird Metabolit I heute als die wirksame Substanz aus dem Butazolidinstoffwechsel angesehen. Unter dem Namen TANDERIL wird es in hohem Maße bei vielen Krankheiten verordnet.

Wie die Ausgangssubstanz Butazolidin hemmt Tanderil körpereigene, unspezifisch entzündliche Reaktionen. Neben den Steroiden gehören Butazolidin und sein Metabolit I zu den stärksten heute zugänglichen Antiphlogistika.





Als Abbauprodukt des Butazolidins gleicht das Indikationsgebiet von Tanderil weitgehend dem der Ausgangssubstanz. Wegen seiner antiphlogistischen, antipyretischen und analgetischen Wirkung werden beide Substanzen vorwiegend bei folgenden Krankheiten angewandt:

1. Krankheiten des rheumatischen Formenkreises,
2. akuten und chronisch entzündlichen des Bewegungsapparates,
3. posttraumatischen Entzündungs- und Schwellungszuständen,
4. Entzündungen der Blut- und Lymphgefäße,
5. Entzündungen der Adnexe und des Beckenbindegewebes,
6. Entzündungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich sowie den sie begleitenden Fieber- und Schmerzzuständen.

Die pharmakologischen Versuche von Wilhelmi, G. zeigten, daß der antiphlogistische Effekt von Tanderil bei chronischen und subchronischen Entzündungen bei verschiedenen Laboratoriumstieren deutlich stärker war als der von Butazolidin. Wie weit dies für die chronischen Entzündungen beim Menschen zutrifft, ist noch festzustellen. Bei grundsätzlich gleichen Indikationsgebieten wäre dann dem Tanderil bei chronischen Prozessen der Vorzug zu geben.

Die Toxizität beider Präparate liegt in der gleichen Größenordnung (Wilhelmi, G.). Bedeutsam ist, daß die ulcerogene Wirkung von Tanderil am Rattenmagen deutlich geringer ist als die der Ausgangssubstanz (Wilhelmi, G.).

Kontraindiziert ist Metabolit I bei allen manifesten Magen- und Darmgeschwüren, Überempfindlichkeitsreaktionen, Leukopenie und hämorrhagischer Diathese. Ferner ist Vorsicht geboren bei allen Störungen der Herz-, Nieren- und Leberfunktion.

Zahlreiche klinische Mitteilungen über die zuverlässige antirheumatische Wirkung von Tanderil liegen vor (Barczyk, W. und G. Röth; Onel, D. und I. Imre). Darüber hinaus sahen die gleichen Autoren eine starke antiphlogistische und antipyretische Wirkung des Medikamentes bei nicht rheumatischen Indikationen. Hagmaier, W. berichtet über gute Erfahrungen bei posttraumatischen Arthritiden, Distorsionen, Meniskuslaesionen, Hämatombildung bei Frakturen und Kontusionen.

In der Gynäkologie sah man sehr gute Erfolge mit Tanderil bei der Behandlung subakuter und chronischer Adnexentzündungen, bei Parametritiden, Thrombophlebitiden, Fieber im Wochenbett etc. (Link, G. und Buchmann, E.).

Experimentell und auch klinisch hat sich Tanderil gut bei der Strahlenderma-

titis bewährt (Graebner, H., W. Kern und P. Abramowski, Hellriegel, W.).

Die Muttersubstanz Butazolidin führt, wie oben ausführlich besprochen, zur Inaktivierung der Aldehyddehydrogenase, der Dekarboxylase und der Glutaminsäuredehydrogenase (Bässler, K. H. und Lang, K.; Wallenfels, K. und H. Sund; Pulver, R. und Exter, B. et al.).

Die früher dem Butazolidin zugeschriebene Antabus ähnliche Wirkung beruht nach neueren Untersuchungen vermutlich auf dem Einfluß von Tanderil (Bässler, K. H., Lang, K., Wallenfels, K. und H. Sund). In der Klinik sind Unverträglichkeitsreaktionen zwischen Tanderil und Alkohol bis jetzt noch nicht beschrieben worden. Es wurde dabei die gesamte zugängliche Literatur berücksichtigt. Der leichte Zugang zur Einnahme von Tanderil bei entzündlichen und schmerzhaften Prozessen und anderen Unpäßlichkeiten in Verbindung mit Alkoholgaben zeigt deutlich, wie wichtig die Untersuchung einer Antabus ähnlichen Reaktion von Tanderil ist.

Auch hierbei gibt uns der Nachweis eines erhöhten Acetaldehydspiegels im Blut wichtige Aufschlüsse.

VI. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON TANDERIL AUF DEN ALKOHOLSTOFFWECHSEL

a. Methode

Bei den vorliegenden Untersuchungen wird Acetaldehyd im Blut auf enzymatischem Wege nach der Methode von A. Brahm-Vogelsanger und H. J. Wagner bestimmt. Bei dieser Methode wird das zu untersuchende Blutserum mit verdünnter Perchlorsäure vom pH 6,0 - 6,2 verdünnt. Dem Perchlorsäureserumgemisch werden reduziertes DPN und ADH zugefügt. Die Extinktionsdifferenz, die die photometrische Bestimmung zunächst nur mit DPN-H und dann mit DPN-H und ADH ergibt, ermöglicht die Berechnung der vorhandenen Acetaldehydmenge.

H. J. Wagner konnte auf diesem Wege im Blutserum von Ratten normalerweise keine Acetaldehydmenge bestimmen. Auch eine alleinige Verabfolgung von Alkohol führte zu keiner Erhöhung des Acetaldehydspiegels (Wagner, H. J., 58, und Hofacker, U.).

Für den Menschen sind Acetaldehydwerte von 0,05 - 0,5 normal. Nach Verabreichung einer Sättigungsdosis von Antabus plus Alkohol lassen sich bei der

Ratte auf enzymatischem Wege Acetaldehydwerte von höchstens 0,3 mg% nachweisen. Die in der Literatur angegebenen sehr viel höheren Werte wurden mit relativ unspezifischen Methoden ermittelt (Burbridge, Th.N., H. Hine and A.F. Schick; Stotz, E.).

Bei den Untersuchungen über die Antabus ähnliche Reaktion der Pyrazolon-derivate wurden im Rattenserum Acetaldehydwerte zwischen 0,1 und 0,2 mg% gemessen.

Bestimmung des Acetaldehyd im Blut bzw. Serum

a. Reagenzien

1. ADH Boehringer (gebrauchsfertig geliefert, Artikel Nr.15 418)
2. DPN-H Boehringer (Artikel Nr.15 142). Hiervon werden 25 mg in 2,0 ml Aqua bidest. gelöst.
3. Perchlorsäure. 15 ml 70%ige HClO_4 Merck in 250 ml Aqua bidest. gelöst.
4. Pufferlösung: 19,28 g $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 30 \text{ H}_2\text{O}$ + 1,92 g Glykokoll werden in 250 mg Aqua bidest. gelöst.

Arbeitsgang:

1 ml Serum + 4 ml HClO_4 werden 5 Minuten bei 3000 Umdrehungen/min. zentrifugiert. Anschließend werden etwa 6 ml Pufferlösung wie bei der Alkoholbestimmung in ein geeichtes 10 ml-Röhrchen gegeben. Jetzt werden 3 ml der HClO_4 -Serumlösung hinzugefügt; hierdurch entsteht ein Gemisch mit dem pH 6 - 6,2 (Überprüfung mit pH-Papier Merck). Mit der Pufferlösung wird bis fast zur Marke aufgefüllt und umgeschüttelt, so daß bei Zugabe von 0,1 ml DPN-H das Volumen von 10,0 ml gegeben ist.

Es wird sofort die Gesamtlösung oder ein Teil der Lösung entsprechend der bei der Alkoholbestimmung benutzten Cuvette photometrisch gemessen bzw. auf Null kompensiert.

Die Extinktionsmessung erfolgt im ultravioletten Bereich bei 366 m μ , Schichtdicke der Cuvette = 10,0 mm. Alsdann wird 0,02 ml ADH hinzugefügt und die Extinktion bzw. Extinktionsdifferenz nach 4 Minuten abgelesen. Bei jeder Versuchsreihe ist ein Leerwert mitzubestimmen, der von den Messungen abzuziehen ist. Die Reaktion verläuft am besten bei 20 - 22°C. Um Acetaldehydverluste zu vermeiden, ist das Material bis unmittelbar zum Ansatz im Kühlschrank aufzubewahren.

b. Medikament und Dosierung

Tanderil (1-Phenyl-2-p-hydroxyphenyl-3, 5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin-monohydrat) wurde dankenswerterweise in Reinsubstanz von der Firma Geigy zur Verfügung gestellt. Bei den Untersuchungen im Geigy-Laboratorium wurde eine zur parenteralen Injektion brauchbare Lösung verwandt. Leider konnte eine solche hier nicht benutzt werden, da laut Lösungsvorschrift die Lösung einen pH-Wert von 9,0 hat. Die Applikation erfolgte deshalb auf oralem Wege und entspricht somit außer der von Suppositorien der bis jetzt einzig angewandten beim Menschen.

Die Dosierung richtete sich nach der Tageshöchstdosis umgerechnet auf die Ratte. Sie beträgt für den Menschen 8 - 10 mg/kg. Dies entspricht bei einem Körpergewicht von 70 kg ungefähr 600 mg. Für eine Ratte von ca. 200 g beträgt die Tageshöchstdosis demnach 1,7 mg. Die Menge wurde in einer 2%igen Mondaminlösung aufgeschwemmt und in 3 Einzeldosen jeder Ratte verabreicht. 1 ml Mondamin-Tanderil-Gemisch enthielt dabei ungefähr 0,6 mg Tanderil-reinsubstanz, was der Einzeldosis beim Menschen entspricht. Die Mondaminlösung wurde jeden Tag neu auf 60 Grad erhitzt, und die für den Tag notwendige Menge mit Tanderil im Mixer aufgeschwemmt.

Der Alkohol wurde als 30%ige Lösung in einer Dosierung von 1,5 g/kg verabfolgt, was einer Menge von 1 ml je Ratte entspricht. Mit diesen Mengen wurden Alkoholwerte von 1 - 1,5 %o im Rattenblut erzielt.

Die Fütterung erfolgte mit der Schlundsonde. Tanderil wird im Gastrointestinaltrakt praktisch vollkommen resorbiert. Die biologische Halbwertszeit beträgt beim Menschen 48 - 72 Stunden, bei der Ratte 10 Stunden (Wilhelmi, G.). Im Blut erfolgt eine Bindung an Plasmaproteide.

c. Versuchsanordnung

Als Versuchstiere dienten Albinoratten beiderlei Geschlechts eines Inzuchtstammes mit dem Körpergewicht von circa 200 g. Die Fütterung erfolgte bei allen Tieren im gleichen Raum mit einem Standardfutter.

In Kontrollversuchen wurde der Acetaldehydgehalt unbehandelter Tiere bestimmt. Die Ratten wurden in demselben Raum mit dem Standardfutter ernährt, erhielten weder Tanderil noch Alkohol und wurden nach 3 Tagen getötet. Meßbare Acetaldehydwerte waren im Serum nicht nachzuweisen.

Ratten, die den gleichen Bedingungen unterlagen, jedoch eine halbe Stunde vor der Tötung 1,5 mg/kg Alkohol als 30%ige Lösung erhielten, zeigten im

Blut ebenfalls nicht meßbare Acetaldehydwerte. Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch H. J. Wagner und U. Hofacker.

Bei den Hauptversuchen wurden die Ratten zwei Tage im Abstand von 4 Stunden dreimal mit der Schlundsonde gefüttert. Jedes Tier erhielt pro Einzeldosis 0,6 mg Tanderil in 1 ml Mondaminlösung. Am dritten Tag wurden ihnen im Abstand von 3 Stunden zwei Einzeldosen von je 0,6 mg Tanderil verabreicht. Eine Stunde später erhielt jedes Tier 1,5 g/kg Alkohol als 30% ige Lösung. Alle Tiere wurden 1/2 Stunde nach der Alkoholgabe durch Halsmarkdurchtrennung getötet, die Halsgefäße durch Scherenschlag eröffnet und das auf diese Weise gewonnene Blut in verschließbaren Röhrchen aufgefangen. Bis zur Bestimmung am nächsten Tag wurde das Blut wegen des niedrigen Siedepunktes von Acetaldehyd im Kühlschrank aufbewahrt.

Um genügend Blut bzw. Serum zu gewinnen, wurde allen Tieren 1/2 Stunde vor der Alkoholgabe 5 mg Vetrenpulver in 0,2 ml Aqua dest. intramuskulär injiziert, wodurch die Gerinnungszeit verlängert wurde.

Die Tiere wurden in fünf Gruppen zu je fünf Tieren eingeteilt.

VII. ERGEBNISSE

Bei den einzelnen Versuchsgruppen konnte nach dreitägigen Gaben von Tanderil und Alkohol folgender Acetaldehydwert nachgewiesen werden (Abb.1):

mg% Acetaldehydgehalt im Serum				
I. Gruppe	II. Gruppe	III. Gruppe	IV. Gruppe	V. Gruppe
0,52	0,32	0,33	0,55	0,15
0,31	0,45	0,41	0,51	0,15
0,28	0,39	0,28	0,22	0,39
0,22	0,45	0,39	0,22	Ø
0,44	0,32	0,30	0,57	0,32

Abb.1

Abbildung 2 zeigt den Acetaldehydgehalt in mg% im Serum von Ratten, die Tanderil (2 Tage 3 Einzeldosen, am 3.Tag 2 Einzeldosen zu 0,6 mg) und Alkohol (am 3.Tag 1,5 ml als 30%ige Lösung) erhielten.

Mit der hier angewandten enzymatischen Bestimmungsmethode lassen sich Acetaldehydwerte zwischen 0,05 und 0,1 mg% noch nachweisen, die normalerweise nicht vorhanden sind. Demgegenüber zeigt die graphische Darstellung bei Tanderil und Alkoholgabe eine deutliche Konzentrationserhöhung des Acetaldehyds.

†)

Der Mittelwert der dargestellten Acetaldehydwerte beträgt $\bar{x} = 0,34$. Die Standardabweichung hat den Wert

$$\sum_{i=1}^{25} (x_i - \bar{x})^2 = 0,447; \quad s = \sqrt{\frac{0,447}{24}} = 0,136$$

Es soll nun geprüft werden, ob statistisch gesehen ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Mittelwerten der vorliegenden Meßreihen.

An unbehandelten Tieren sowie bei Ratten, die nur Alkohol erhalten hatten, liegt der Acetaldehydgehalt im Blut nach heute anerkannten Meßmethoden kaum über 0,05 mg% und sicher nicht über 0,1 mg% (Wagner, H.J., Hofacker, U.). In eigenen Versuchsreihen von je 5 Tieren wurden niemals höhere Werte festgestellt.

Zur statistischen Berechnung liegen zwei Meßreihen für den Acetaldehydgehalt im Blut von Ratten vor. Die Stichprobe der einen Meßreihe umfaßt $N_1 = 25$ Tiere mit einem mittleren Acetaldehydgehalt von $\bar{x} = 0,34 \text{ mg cm}^{-3}$; die Standardabweichung ist $s_1 = 0,136$ (siehe Abb. 2). Die andere Stichprobe umfaßt $N_2 = 5$ Tiere. Der Acetaldehydgehalt in ihrem Blut ist so gering, daß er nicht gemessen werden konnte. Er ist sicher nicht größer als $0,1 \text{ mg cm}^{-3}$.

Es soll geprüft werden, ob ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Mittelwerten dieser beiden Meßreihen. Da die Meßwerte für den Acetaldehydgehalt im Blut schwanken, ist es denkbar, daß der größere Mittelwert der zuerst genannten Gruppe (25 Tiere) sich durch die Auswahl der Stichprobe erklärt, daß also zufälligerweise in diese Gruppe nur Tiere gelangt sind, bei denen der

†) Für die statistischen Ausführungen und mathematischen Berechnungen sei Herrn Diplommathematiker K.H.Meyer herzlich gedankt.

mg%

0.6

0.5

0.4

0.3

0.2

0.1

25

20

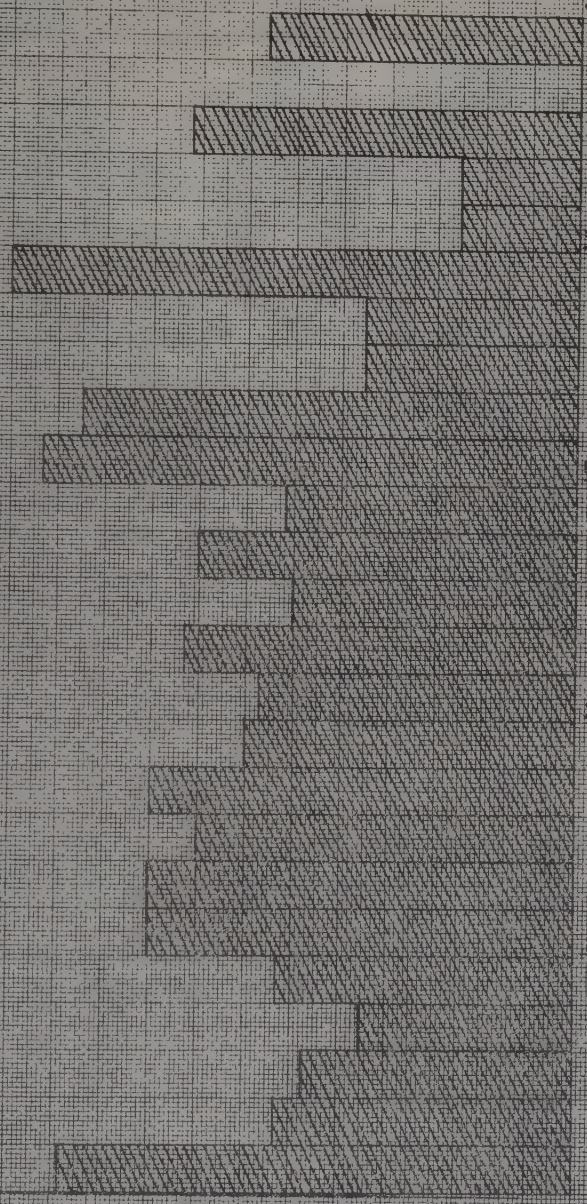
15

10

5

Anzahl der Tiere

Abb. 2



Acetaldehydgehalt größer ist als der Durchschnitt.

Zur statistischen Prüfung dieser Hypothese verwendet man "Students" t-Test.

Man führt ein die Größe:
$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{s} \cdot \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}}$$

Dabei bezeichnet $\bar{x}$ den Mittelwert der Stichprobe des Umfangs $N_1 = 25$, $\bar{y}$ den der Stichprobe mit dem Umfang $N_2 = 5$. Die Größe s ist erklärt durch:

$$s^2 = \frac{(N_1 - 1) \cdot s_1^2 + (N_2 - 1) \cdot s_2^2}{N_1 + N_2 - 2}$$

Unter s_1 bzw. s_2 ist die Standardabweichung der Stichproben des Umfangs N_1 bzw. N_2 verstanden.

Für die Stichprobe mit dem Umfang $N_2 = 5$ sind weder Mittelwert noch Standardabweichung bekannt. Daher wird der Test zweimal durchgeführt, einmal unter der Annahme, der Mittelwert sei $\bar{y} = 0,1 \text{ mg cm}^{-3}$, das andere Mal mit $\bar{y} = 0,05 \text{ mg cm}^{-3}$. Beide Male wird angenommen, die Standardabweichung s_2 sei gleich der Standardabweichung s_1 . Diese Annahme ist vernünftig, denn es gibt a priori keine Gründe, warum die Meßwerte in der nicht mit Tanderil behandelten Gruppe stärker streuen sollten als die der anderen.

Unter dieser Annahme wird $s^2 = s_1^2$,

und man hat:

$$t = \frac{0,34 - 0,10}{0,136} \cdot \sqrt{\frac{25 \cdot 5}{25 + 5}} = 3,602$$

$$\text{bzw. } t = \frac{0,34 - 0,05}{0,136} \cdot \sqrt{\frac{25 \cdot 5}{25 + 5}} = 4,352$$

Beide Male hat der t-Test $N_1 + N_2 - 2 = 28$ Freiheitsgrade. Für diese Zahl der Freiheitsgrade ist die Wahrscheinlichkeit für zufällig ausgewählte Stichproben $|t| > 2,763$ bzw. $|t| > 3,674$ zu finden, 1% bzw. 0,1%.

Daher hat die Aussage, zwischen den gemessenen Werten bestehe ein signifikanter Unterschied, eine statistische Sicherheit von mehr als 99%.

VIII. DISKUSSION

Die Antabus-Alkoholreaktion stellt ein komplexes Geschehen im intermediären Stoffwechsel dar (H. J. Wagner). Einige Angriffspunkte sind bekannt und näher untersucht (Wagner, H. J., Graham, D., Wallenfels, K. und H. Sund, Kjeldgaard, N. O.). Man weiß, daß die Aldehyddehydrodrase und die Cokarboxylase gehemmt werden. Wie weit aber andere Fermentreaktionen, die ebenfalls durch die Cokarboxylase katalysiert werden, durch Antabus verhindert werden, ist noch nicht untersucht.

Obwohl noch andere Stoffwechselprodukte die Einwirkung auf den Körper bestimmen, so gibt in der Praxis der Nachweis des antabusbedingten hohen Acetaldehyd- und Brenztraubensäurespiegels ausreichende Erklärung für das klinische Bild. Für die Untersuchung anderer Medikamente auf ihre antabusähnliche Wirkung genügt der Nachweis eines hohen Acetaldehydspiegels, nach der hier angegebenen Methode.

In dieser Arbeit wurde der Einfluß von Tanderil auf den Alkoholstoffwechsel im Tierexperiment geprüft. Dabei wurde mit einer enzymatischen Bestimmungsmethode der Acetaldehydspiegel im Blut nach alleiniger Alkoholgabe und nach Gaben von Tanderil plus Alkohol bestimmt. Die Empfindlichkeit der Methode ist groß genug, um Acetaldehydwerte zwischen 0,05 und 0,1 mg% noch nachzuweisen.

Im Rattenserum unbehandelter Tiere konnte kein Acetaldehydwert ermittelt werden. Bei Tieren, die nur Alkohol erhalten hatten, lag der Acetaldehydspiegel ebenfalls unter dem niedrigsten meßbaren Wert, was mit den Untersuchungen von H. J. Wagner und U. Hofacker übereinstimmt. Demgegenüber fand sich nach Gaben von Tanderil plus Alkohol ein deutlich erhöhter Acetaldehydspiegel. Der höchste Acetaldehydwert lag bei 0,57 mg%. Der Mittelwert betrug bei den 25 Tieren 0,34 mg%. Die dem Tier verabreichte Dosis entsprach dabei der Tageshöchstdosis beim Menschen.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen verursacht Tanderil eine deutliche Hemmung der Aldehyddehydrodraseaktivität. Berücksichtigt man, daß im Tierexperiment gewonnene Ergebnisse sich nicht ohne weiteres auf menschliche Verhältnisse übertragen lassen, so muß doch auch beim Menschen mit einer antabusähnlichen Reaktion nach Zufuhr von Tanderil und nachfolgender Alkoholgabe gerechnet werden.

Nach vorangegangener pharmakologischer Untersuchung wurde das Medikament rasch verbreitet verordnet. Der zunehmende Verbrauch von Tanderil in der am-

bulanten Unfallchirurgie, bei chronischen Entzündungen und allergischen Reaktionen bringt es mit sich, daß sehr viele Verkehrsteilnehmer unter der Einwirkung dieses Medikamentes stehen. Da all diese Patienten meistens nicht bettlägerig krank sind, andererseits häufig unter nicht geringer Dosierung und sogar wochenlangem Einfluß von Tanderil stehen, ist die Gefahr der zusätzlichen Beeinflussung durch Alkohol sehr häufig gegeben. Jeder Arzt, besonders aber der Praktiker und der in der Ambulanz tätige Krankenhausarzt, sollte bei der Verordnung des Medikamentes die beschriebene Nebenwirkung berücksichtigen.

Es ist daher besonders zu begrüßen, daß sich der Ausschuß "Verkehrsmedizin" der Bundesärztekammer seit einiger Zeit mit der Frage befaßt, welche Medikamente in ein besonderes Verzeichnis aufzunehmen sind, weil sie mit oder ohne Alkoholgenuß Zustände hervorrufen, die die Fahrtüchtigkeit von Kraftfahrern beeinträchtigen können (Dtsch. Ärzteblatt).

IX. ZUSAMMENFASSUNG

1. In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, bei welchen Medikamenten mit Rücksicht auf die Verkehrssicherheit Vorsicht bei der Verordnung geboten ist. Dies vor allem im Hinblick auf die in der Bundesrepublik ständig zunehmende Zahl von Kraftfahrzeugen und die zugleich sich mehrenden Unfälle. Jeder Arzt hat die Verpflichtung, alles zu tun, die sich immer noch vergrößemde Zahl von Verkehrsunfällen verringern zu helfen.
2. Es wird hingewiesen auf zeitlich begrenzte Störungen der geistigen und körperlichen Reaktionen des Menschen, die von bestimmten Medikamenten und Genußmitteln ausgelöst werden. Unter den Genußmitteln spielt der Alkohol die bedeutendste Rolle.
3. Die verhängnisvolle Wirkung bestimmter Medikamente bei gleichzeitigem Alkoholgenuß bringt Gefahren besonderer Art, wie sie vornehmlich im Straßenverkehr von großer Bedeutung sind.
4. Einerseits handelt es sich um einen Synergismus zwischen bestimmten Arzneimitteln mit Alkohol, zum anderen sind es Unverträglichkeitsreaktionen auf dem Boden antabusähnlicher Reaktionen. Letztere können neben der klinischen Diagnostik durch den Nachweis eines erhöhten Acetaldehydspiegels im Serum objektiviert werden.

5. In dieser Arbeit wurde Tanderil diesbezüglich im Tierexperiment geprüft. Tanderil entspricht einem Abbauprodukt des Butazolidins und hat wegen seiner ausgeprägten antiphlogistischen Wirkung eine große praktische Bedeutung.
6. Es wird tierexperimentell nachgewiesen, daß Tanderil bei Alkoholgabe zu einer deutlichen Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Serum führt.
7. Es muß deshalb jeder Verkehrsteilnehmer vor Alkoholgenuß im Verlauf einer Tanderiltherapie gewarnt werden.

X. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arnold, W. Chemie und Physiologie des Alkoholstoffwechsels.
Dtsch.Gesd.we.9, 1401 f. (1954), zit. nach
Hofacker, U. (30)
2. Asmussen, E., The Pharmacological Action of Acetaldehyde on the
J.Hald u. V.Larsen Human Organism.
Acta pharmac.tox.K'hvn. 4, 311-320 (1948)
3. Barczyk, W. u. Klinische Erfahrungen mit dem Antiphlogistikum
G.Röth G 27202.
Schweiz.Rundschau f.Medizin 23, 589-591 (1960)
4. Bässler, K.H. u. Zur Wirkung von Butazolidin im Intermediärstoff-
K.Lang wechsel.
Arch.exper.Path.Pharmak. 229, 568-579 (1956)
5. Bässler, K.H. u. Zur Wirkung von BZD auf Glutaminsäuredehydroge-
K.Lang nase u. alpha-Ketoglutaratoxydase.
Arch.exper.Path.u.Pharmak. 231, 254-261 (1957)
6. Brahm-Vogel- Modifizierte enzymatische Bestimmung von Acet-
sanger, A. u. aldehyd im Blutserum (unter Verwendung von ADH
H.J. Wagner u. DPN-H Boehringer).
Dtsch.Zschr.gerichtl.Med. 46, 66-69 (1957)
7. Buchmann, E. Antiphlogistische Therapie gynäkologischer Erkrän-
kungen.
Ärztl.Praxis XIV.Jg. 35, 1790-1791 (1962)
8. Burbridge, Th.N., A Simple Spectrophotometric for the Determination
Ch.H.Hine u. of Acetaldehyde in Blood.
A.F.Schick J.Laborat.Clin.Med.St.Louis, 35, 983-987 (1950)
9. Burns, J.J., The metabolic Fate of Phenylbutazone (Butazolidin)
B.B.Brodie et al. in Man.
J.Pharmacol.exper.Therap. 113, 481-489 (1955)
10. Buttner, H. Alkoholunverträglichkeit nach oralen Antibiotika.
Med.Klinik 207, 1760 (1961)
11. Deutsches Die aktuelle Information, Nr.3, 107 (1964)
Ärzteblatt

12. Dobkin, A.B. Potentiation of Thiopental Anaesthesia: With Tigan, Panectyl, Benadryl, Gravol, Marzine, Histadyl, Librium and Haloperidol.
Can. Anaest. Soc. J. 8, 265-69 (1961)
13. Ditt Die verkehrsmedizinische Bedeutung von Librium ohne/mit Alkoholbelastung.
Tagungsbericht zur 42. Tagung der Dtsch. Ges. f. gerichtl. Med. in München. 7.-10.10. (1963), nach einer Mitteilung der Firma Hoffmann-La Roche.
14. Eichholz, Fr. Lehrbuch der Pharmakologie.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957), 9. Aufl., 202-208
15. Fischer, R. S., Americ. J. Clin. Path., Baltimore, 18, 462-469 (1948),
J. T. Walker u. zit. nach Wagner, K. und H. J. Wagner: Nihil nocere!
C. W. Plummer Münch. med. Wschr. 100 49, 1923, 1925 (1958)
16. Frommel, E. Du paradoxe du mécanisme de la potentialisation de
et al. l'effet dormitif des barbituriques par la belladonne.
Etude expérimentale.
Med. Exper. 3, 257-263 (1960)
17. Funke, W. Erfahrungen mit einem Psychopharmakon in der inter-
nen Praxis.
Med. Klin. 57. Jg., Nr. 35, 1500-1502 (1962)
18. Göbbels, H. Der Kranke am Steuer, eine Gefährdung der Verkehrs-
sicherheit.
Med. Klin. 55. Jg., Nr. 20, 893-898 (1960)
19. Graham, D. J. Pharmac. Pharmacol. 3, 160 (1951),
zit. nach K. Lang: Der intermediäre Stoffwechsel,
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1951,
135 f.
20. Gräbner, H., Strahlenuntersuchungen mit dem Butazolidin-Meta-
W. Kern, boliten I Tanderil.
P. Abromowski Strahlentherapie 119, Heft 4, 3-7 (1962)
21. Hagmaier, W. Erfahrungen mit Tanderil, einem neuen Antiphlogist-
ikum, in der Unfallchirurgie.
Der Landarzt, 39. Jg., 4, 167-169 (1963)

22. Hald, J.,
E. Jacobsen u.
V. Larsen The Sensitizing Effect of Tetraethylthiuramdisulphide (Antabuse) of Ethylalcohol.
Acta pharmakol. 4, 285-296 (1948)
23. Hald, J. u.
E. Jacobsen The Formation of Acetaldehyde in the Organism after Ingestion of Antabuse. (Tetraethylthiuramdisulphide).
Acta pharmakol.tox.K'hvn. 4, 305-310 (1948)
24. Hald, J.,
E. Jacobsen u.
V. Larsen Formation of Acetaldehyde in the Organism in Relation to Dosage of Antabuse (Tetraethylthiuramdisulphide) and to Alcohol-concentration in Blood.
Acta pharmacol.tox. K'hvn. 5, 179-188 (1949)
25. Handowsky, H. Au sujet des propriétés biologiques et pharmacodynamiques des l'acétaldéhyde. Au sujet de l'effet de l'acétaldéhyde sur la rhythmicité et le tonus des muscles non volontaires.
Compt.rend.soc.biol.Paris, 117, 238 (1934) u. 123, 1242 (1936)
26. Hauschild, F. Pharmakologie und Grundriß der Toxikologie.
Leipzig 1958, 709-714 u. 855-860.
27. Hellriegel, W. Der heutige Stand der Therapie von Hautreaktionen nach Strahlenbehandlung.
Radiologe, 2.Jg., 8, 300-304 (1962)
28. Hiller, J. u.
E. Strauß Zur Frage der Stoffwechselwirksamkeit von Pyrazolon-derivaten.
Medizinische, Stuttgart 17, 613-615 (1954)
29. Hinsberg, K. Lymphe und verwandte Körperflüssigkeiten. Handbuch der physiologischen Chemie, hrsg. v. Flaschenträger u. Lehnartz, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1954, Bd.II/1a, 572.
30. Hofacker, U. Der Einfluß von analgetisch wirksamen Mischpräparaten auf den Alkoholstoffwechsel (Abbau).
Med.Inaug.Diss., Mainz (1962)
31. Jacobsen, E. Die Behandlung von Alkoholismus mit Antabus.
Dtsch.med.Wschr. 19, 646-648 (1950)

32. Kjeldgaard, N.O. Inhibition of Aldehyde-Oxydase from Liver by Tetraethylthiuramdisulphide (Antabuse).
Acta pharmacol.tox. K'hvn. 5, 397-404 (1949)
33. Koelsch, F. Über neuartige gewerbliche Erkrankungen in Kalkstickstoffbetrieben.
Münch.med.Wschr. 61, 1869 (1914)
34. Lang, K. Der intermediäre Stoffwechsel.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952, 132-137
35. Larsen, V. The Effect on Experimental Animals of Antabuse (Tetraethylthiuramdisulphide) in Combination with Alcohol.
Acta pharmac.tox.K'hvn. 4, 321-332 (1948)
36. Läubli, E. Antabusähnliche Wirkung von Irgapyrin.
Schweiz.med.Wschr. 84, 1281 (1954)
37. Link, G. Was leisten Irgapyrin und Tanderil in der Gynäkologie und Geburtshilfe?
Zbl.Gynäkol., 84.Jg., 23, 858-868 (1962)
38. Mikorey, M. Betrachtungen zur Psychologie des motorisierten Straßenverkehrs.
Med.Klin. 55.Jg., 20, 865-870 (1960)
39. Möller, K.O. Lehrbuch der Pharmakologie.
3.Aufl., Benno-Schwabe-Verlag Basel 1958, 289-290
40. Neumann, H. Psychotische Zustände bei einem Alkoholiker als Folge alleiniger Antabusmedikation.
Nervenarzt, Berlin, 28, 222 (1957)
41. Notz-Schwarz, J. Über den Verlauf der Blutalkoholkurven bei Verabreichung von Coffein.
Med.Inaug.Diss., Gießen (1938)
42. Onel, D. u. Über Tanderil und die Ergebnisse seiner klinischen Anwendung.
Imre, I.
Med.Welt 43, 2287-2289 (1962)

43. Peter, H. Alkohol und Sedativa.
Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 31, 113 (1939)
44. Presse- und Informationsamt der Bundesregierung Leistung und Erfolg.
Broschek u. Co., KG, Hamburg, 1962, 79
45. Pulver, R. u.
B. Exter,
B. Herrmann Über die Beeinflussung enzymatischer Reaktionen
durch Phenylbutazon und die Übertragung fermentche-
mischer Befunde auf die Stoffwechselprozesse der Zelle.
Schweiz. med. Wschr. 86, 1080-1085 (1956)
46. Racker, E. Aldehyddehydrogenase, a Diphosphor-Pyridine-
Nucleotide-Linked Enzyme.
J. biol. Chem. 177, 883-892 (1948)
47. Rechenberg,
H. K. v. Butazolidin.
2. Aufl., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1961
48. Richert, D. A.,
R. Vanderline,
W. W. Westerfeld The Composition of Rat Liver Xanthine Oxydase and
its Inhibition by Antabuse.
J. Biol. Chem. 186, 261-274 (1950)
49. Sadove, M. S. Chlorpromazin.
J. Amer. Med. Assoc. 155, 626 (1954), zit. nach
Möller (vgl. Literaturverzeichnis Nr. 39)
50. Sperling, R. Zur Symptomatologie der sogenannten Kalkstick-
stoffkrankheit.
Med. Klin. 23, 1079 (1959)
51. Schwarz, F. Arzt und Straßenverkehr.
Med. Klin. 20, 870-874 (1960)
52. Stotz, E. A Colorimetric Determination of Acetaldehyde in
Blood.
J. Biol. Chem., Baltimore, 148, 585-591 (1943)
53. Stuhlfauth, K. Über den Verbrennungstoffwechsel des Alkohols.
Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 42, 555-566 (1954)
54. Wagner, H. J. Arzneimittel und Verkehrssicherheit.
Therapiewoche, 12, 7, 291 (1962)

55. Wagner, H.J. Beeinflussung des intermediären Stoffwechsels durch verschiedene Medikamente und nachfolgende Alkoholgaben.
Dtsch.Zschr.gerichtl.Med. 46, 575-582 (1957)
56. Wagner, H.J. Einfluß von Medikamenten auf den Acetaldehydspiegel im Blut nach Alkoholgaben (Enzymatische Bestimmung des Acetaldehyds).
Dtsch.Zschr.gerichtl.Med. 46, 70-78 (1957)
57. Wallenfels, K. u. Über den Mechanismus der Wasserstoffübertragung mit
H.Sund Pyridinnucleotiden.
Biochem.Zschr. 329, 17-72 (1957)
58. Walter, U. Über die Beeinflußbarkeit des Alkoholgehaltes im Blut durch Arzneimittel.
Dtsch.Zschr.gerichtl.Med. 30, 243 (1938)
59. Wilhelmi, G. Die pharmakologischen Eigenschaften der Metaboliten von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-N-butyl-pyrazolidin.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 10, 129-133 (1960)

Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. J. Wagner sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas gedankt.

Herrn Chemiker A. Brahm-Vogelsanger danke ich für seine stete Hilfsbereitschaft.

LEBENS LAUF

Als zweites Kind meiner Eltern wurde ich, Annemarie Wegmann, geb. Russ, in Holzheim bei Diez/Lahn geboren. Mein Vater ist Bauingenieur.

Im Jahre 1957 legte ich in der Marienschule zu Limburg/Lahn die Reifeprüfung ab. Gleich darauf begann ich mit dem Medizinstudium in Mainz, wo ich nach vorgeschriebener Zeit die ärztliche Vorprüfung und das Staatsexamen bestand. In dem gleichen Jahr, 1963, heiratete ich im August.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistentin im St. Marienkrankenhaus in Hofheim/Ts.

